

M/S : médecine sciences



Le lactate est-il un substrat énergétique majeur pour les neurones ?

Is the lactate a major energy substrate for the neurons?

Robert Costalat, Agnès Aubert, Pierre J. Magistretti et Luc Pellerin

Volume 22, numéro 4, avril 2006

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/012803ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer ce document

Costalat, R., Aubert, A., Magistretti, P. J. & Pellerin, L. (2006). Le lactate est-il un substrat énergétique majeur pour les neurones ? *M/S : médecine sciences*, 22(4), 356–357.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2006

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>

Le lactate est-il un substrat énergétique majeur pour les neurones ?

Robert Costalat, Agnès Aubert, Pierre J. Magistretti, Luc Pellerin

> Pendant longtemps, le métabolisme énergétique cérébral a été considéré comme essentiellement aérobie, le glucose constituant son principal substrat [1]. Dans ces conditions, une élévation du niveau de lactate était censée représenter essentiellement un signe de souffrance cérébrale, par exemple lors d'une ischémie. Des observations

issues de l'imagerie fonctionnelle cérébrale et de la biologie cellulaire ont remis en cause ce schéma simple. Fox et Raichle [2], en utilisant la tomo-

graphie par émission de positons chez l'homme, ont montré que des activations somato-sensorielles ou visuelles

pouvaient s'accompagner d'une augmentation marquée de la consommation cérébrale de glucose, disproportionnée par rapport à l'augmentation concomitante de la consommation d'oxygène. De manière cohérente, une augmentation de la concentration tissulaire de lactate a été observée en spectroscopie par résonance magnétique lors de l'activation du cortex visuel [3]. *In vitro*, Pellerin et Magistretti ont montré que l'activation des astrocytes par le glutamate entraîne une augmentation de la production astrocytaire de lactate, celui-ci étant sécrété dans le milieu extracellulaire [4]. Sur cette base, ces deux auteurs ont proposé l'hypothèse de l'*astrocyte-neuron lactate shuttle* (ANLS), selon laquelle le lactate produit *in vivo* par les astrocytes serait

capté par les neurones, transformé en pyruvate et ainsi métabolisé par les mitochondries neuronales. Cette hypothèse a fait l'objet d'un intense débat, certains auteurs soutenant que le glucose constituait de loin le principal substrat énergétique des neurones [5].

Un modèle pour les cinétiques du lactate intracérébral

Pour contribuer à cette discussion, nous avons utilisé une approche fondée sur la modélisation mathématique des réseaux métaboliques pour déterminer les mécanismes nécessaires pour expliquer les cinétiques du lactate intracérébral observées *in vivo* lors d'une activation. À partir d'un modèle qui simule les interactions métaboliques entre astrocytes et neurones [6], nous avons construit un modèle des échanges de lactate entre cellules, milieu extracellulaire (interstitiel) et capillaires [7]. Ce modèle inclut la production et/ou la consommation cellulaire de lactate, le flux sanguin cérébral, les échanges de lactate à travers la barrière hémato-encéphalique, la diffusion du lactate dans le milieu interstitiel et les variations du pH extracellulaire, le transport membranaire ayant lieu sous forme d'un cotransport lactate- H^+ (Figure 1). Nous avons comparé directement les résultats théoriques aux cinétiques de lactate extracellulaire obtenues chez le rat *in vivo* par Hu et Wilson [8]. Nous nous sommes plus particulièrement

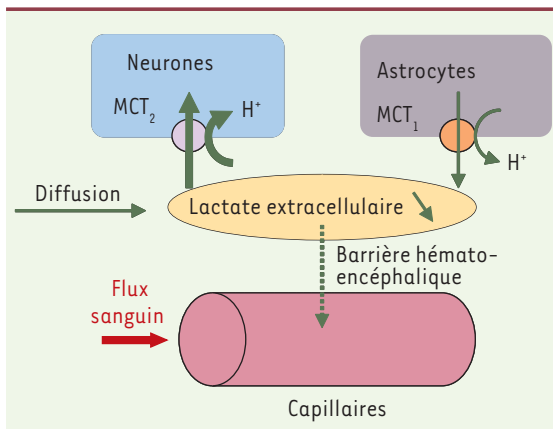


Figure 1. Modèle de la cinétique du lactate intracérébral permettant d'évaluer les déterminants de l'initial dip du lactate observé au début d'une activation. En réponse à une stimulation, la concentration de lactate extracellulaire diminue au-dessous de la ligne de base (*initial dip*), ce qui ne peut être dû à une diffusion du lactate provenant des régions non stimulées. L'étude systématique des contributions des échanges de lactate à travers la barrière hémato-encéphalique et des variations de pH montre que ces mécanismes sont insuffisants pour expliquer l'*initial dip*. Il apparaît ainsi indispensable de supposer une augmentation de la consommation cellulaire de lactate, ou une diminution de sa sécrétion par les cellules dans le milieu extracellulaire, cette dernière hypothèse étant peu plausible. Les caractéristiques des isoformes des transporteurs membranaires du lactate (MCT₂ dans les neurones et MCT₁ dans les astrocytes principalement) montrent que les astrocytes sont de bons candidats pour une sécrétion de lactate, les neurones étant plus aptes à consommer du lactate lors de l'*initial dip*.

R. Costalat : Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Inserm U678, CHU Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l'Hôpital, 75634 Paris Cedex 13, France.

Robert.Costalat@snv.jussieu.fr

A. Aubert, L. Pellerin : Département de Physiologie, Université de Lausanne, 1005 Lausanne, Suisse.

P.J. Magistretti : Brain and Mind Institute, École Polytechnique Fédérale de Lausanne et Centre de Neurosciences Psychiatriques, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, 1011 Lausanne, Suisse.



attachés à l'explication de la diminution initiale de la concentration de lactate (ou *initial dip*) observée tant chez l'animal [8] que chez l'homme [9], diminution paradoxale qui avait été interprétée par certains auteurs comme allant à l'encontre de l'hypothèse de l'ANLS [9]. L'étude systématique du modèle montre que l'*initial dip* du lactate ne peut être expliqué ni par l'augmentation des échanges à travers la barrière hémato-encéphalique due à l'élévation du flux sanguin local, ni par des modifications du pH, ni par la diffusion extracellulaire du lactate. Ainsi, par une sorte de raisonnement par l'absurde, nous avons pu montrer qu'il était très probable que l'*initial dip* du lactate soit dû à une consommation précoce de lactate par certaines cellules. De plus, la modélisation des propriétés des isoformes des transporteurs membranaires du lactate (*monocarboxylate transporters*, MCT) montre que les neurones sont de meilleurs candidats que les astrocytes pour une consommation de lactate induite par l'activation (Figure 1). Par conséquent, au lieu d'exclure l'hypothèse de l'ANLS, l'*initial dip* du lactate constitue un argument majeur en faveur d'une consommation de lactate par les neurones dès le début d'une stimulation. Nous avons enfin élaboré un modèle

analogue pour le glucose, ce qui nous a permis d'estimer que la contribution de l'ANLS à l'apport supplémentaire de pyruvate aux mitochondries neuronales lors d'une stimulation est d'environ 30 % à 60 %. Ce pourcentage pourrait se révéler plus important, compte tenu des données récentes *in vitro* montrant notamment une inhibition du transport du glucose dans les neurones lors d'une activation [10] : la confirmation *in vivo* de ces données renforcerait l'importance de la contribution de l'ANLS au métabolisme énergétique neuronal. Ainsi, il apparaît très probable que le lactate soit un substrat énergétique majeur pour les neurones dans des conditions physiologiques. Cette remise en cause du schéma classique peut contribuer à une meilleure compréhension de diverses maladies cérébrales dans lesquelles l'altération du métabolisme énergétique est un aspect essentiel, par exemple les gliomes intracérébraux, les maladies neuro-dégénératives ou les accidents vasculaires cérébraux ischémiques. En particulier, les nouvelles données sur le métabolisme énergétique doivent être prises en compte dans l'interprétation des données fournies par les différentes méthodes d'imagerie fonctionnelle cérébrale. ♦

Is the lactate a major energy substrate for the neurons?

RÉFÉRENCES

1. Siesjö BK. *Brain energy metabolism*. New York : Wiley, 1978.
2. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 1140-4.
3. Prichard J, Rothman D, Novotny E, et al. Lactate rise detected by ^1H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 5829-31.
4. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis : a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 10625-9.
5. Dienel GA, Cruz NF. Nutrition during brain activation : does cell-to-cell lactate shuttling contribute significantly to sweet and sour food for thought ? *Neurochem Int* 2004 ; 45 : 321-51.
6. Aubert A, Costalat R. Interaction between astrocytes and neurons studied using a mathematical model of compartmentalized energy metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005 ; 25 : 1476-90.
7. Aubert A, Costalat R, Magistretti PJ, Pellerin L. Brain lactate kinetics : modeling evidence for neuronal lactate uptake upon activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 16448-53.
8. Hu Y, Wilson GS. A temporary local energy pool coupled to neuronal activity : fluctuations of extracellular lactate levels in rat brain monitored with rapid-response enzyme-based sensor. *J Neurochem* 1997 ; 69 : 1484-90.
9. Mangia S, Garreffa G, Bianciardi M, et al. The aerobic brain : lactate decrease at the onset of neural activity. *Neuroscience* 2003 ; 118 : 7-10.
10. Porras OH, Loaiza A, Barros LF. Glutamate mediates acute glucose transport inhibition in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2004 ; 24 : 9669-73.

NOUVELLE

CD36, un sérieux jalon sur la piste du goût du gras

Fabienne Lauguerette, Patricia Passilly-Degrace, Bruno Patris, Isabelle Niot, Jean-Pierre Montmayeur, Philippe Besnard

> Dans le régime occidental, les lipides alimentaires représentent près de 40 % des apports caloriques journaliers, alors que les recommandations nutritionnelles sont 10 % plus faibles. Cet apport excessif participe à l'augmentation de la prévalence de l'obésité et des pathologies associées (atteintes vasculaires,

diabète de type II, hypertension). Des études déjà anciennes indiquent que les sujets obèses ont une préférence accrue pour les aliments riches en graisses comparativement aux personnes minces [1, 2]. Ces travaux suggèrent qu'une perception inappropriée des lipides alimentaires pourrait contribuer à la mise en

F. Lauguerette, P. Passilly-Degrace, I. Niot, P. Besnard : Physiologie de la Nutrition, École Nationale de Biologie Appliquée à la Nutrition et à l'Alimentation (ENSBANA) et Centre Européen des Sciences du Goût (CESG), UMR5170CNRS/1214 Inra/Université de Bourgogne, 1, Esplanade Erasme, 21000 Dijon, France. pbesnard@u-bourgogne.fr
B. Patris : Éthologie et Psychobiologie sensorielle.
F. Lauguerette, J.P. Montmayeur : Chimioréception. UMR 5170 CNRS/1214 Inra/Université de Bourgogne, 1, Esplanade Erasme, 21000 Dijon, France.